

YY/TXXXX.1《医疗器械血栓形成试验 第1部分：犬体内血栓形成试验》标准编制说明

一、工作简况

1. 任务来源

根据食药监办械管〔2019〕23号文《国家药监局综合司关于印发2019年医疗器械行业标准制修订项目计划的通知》确定的标准制修订工作计划，由全国医疗器械生物学评价标准化技术委员会归口，山东省医疗器械产品质量检验中心等单位负责制定《医疗器械血栓形成试验 第1部分：犬体内血栓形成试验》方法标准（项目编号：N2019066-JN）。

2. 工作过程

在接到起草任务后，标准起草工作组认真研究，于2019年3月召开首次视频工作组会议，召集共同验证单位确定工作组讨论稿和标准验证方案，结合国内血栓形成试验的现状，在多次实验分析和验证的基础上，于2019年7月份形成征求意见稿，向各有关单位征求意见。

3. 预期构建的医疗器械血栓形成试验标准体系

YY/T XXXX《医疗器械血栓形成试验》预期构建的标准体系如下：

- 第1部分：犬体内血栓形成试验；
- 第2部分：体外血栓形成试验。

本标准为YY/T XXXX的第1部分。

二、标准编制原则和确定标准主要内容的论据。

1. 制定本部分的主要参考文件

标准起草工作组按照GB/T 1.1—2009的规则制定本部分。其他参考性文件如下：

GB/T 16886.4-2003《医疗器械生物学评价 第4部分：与血液相互作用试验选择》

ISO 10993-4:2017《医疗器械生物学评价 第4部分：与血液相互作用试验选择》

2. 试验原理

血栓一般发生在体内或半体内，当医疗器械/材料与人血接触后，材料表面如引起血浆蛋白如白蛋白粘附，粘附的蛋白层会激活凝血通路和引起血小板的粘

附，分别形成纤维蛋白和血小板血栓，二者又会互相促进，最后形成附壁血栓。因此，将医疗器械/材料通过合适的程序植入犬心血管内，放置一定时间后，观察材料表面和血管内血栓形成情况，可以综合反应医疗器械/材料对血液中蛋白的粘附，激活凝血通路和引起血小板粘附的情况，从而判断医疗器械/材料是否具有抗血栓性，对材料表面和血管内的血栓形成程度进行评分，比较试验样品和对照样品评分之间的差异。

3. 总体说明

对于与血液接触的医疗器械和材料，无论永久器械还是临时接触器械，由于血栓形成的体内和半体内性质，体内血栓形成方法更常用于评价器械相关的血栓形成。但是接触血液的医疗器械是多样的，这就决定了体内测试模型的多样性，以便适当地模拟每个临床应用。目前采用的体内血栓试验的方法主要有两种：1 是临床前动物研究中对最终器械进行的体内植入研究，此研究一般评价的是器械长期接触血液后的血栓形成情况。2 是体内抗凝或非抗凝静脉（动脉）植入血栓形成试验，该方法将导管状的器械或形成导管形状的器械材料插入动物静脉（动脉）中一定时间，随后对材料表面上的血栓量进行大体评估。前者因为产品使用的多样性，很难形成统一的标准，后者因为植入器械的部位、时间和试剂的应用相对固定，因此可以形成统一的标准。本标准在此基础上，形成标准，供企业、检测机构和监管机构参考。

4. 标准中相关内容的说明

4.1 植入部位的选择：

目前最常使用的植入部位为犬颈静脉植入，原因是：1 静脉血流相对较慢，被认为是最差植入部位，更容易形成血栓；2 解剖位置明显，容易操作；3 血管相对较长，可以植入的样品较长，且左右两边血管不会交叉互相影响。因此在操作可以实现的情况下，最好选择颈静脉植入。就如上所说，静脉血流相对较慢，被认为是最差植入部位，更容易形成血栓，为了能真实反映产品的抗血栓性，如产品实际使用部位为动脉可以选择动脉植入。常用的动脉植入部位为股动脉。

在样品的形状和尺寸不能植入股静脉和颈静脉完成试验的情况下，如腔静脉滤器无论是颈静脉还是股动脉，都不能使产品很好的释放，则可以选择模拟临床的方式进行。

4.2 抗凝剂选择

GB/T16886.4 和 ISO10993-4 都指出：除非器械设计成在含抗凝剂条件下应用，一般在体内和半体内试验中应避免使用抗凝剂。由于抗凝剂的类型和浓度会影响血液/器械相互作用，因此应对所用抗凝剂的类型和浓度予以判定。在评价与抗凝剂一起应用的器械时应采用临床使用的抗凝剂浓度范围和/或在产品使用说明和其他适宜的文献中描述。在确定适宜的抗凝水平时也应考虑物种差异。因此会有以下几种情况：

4.2.1 不使用抗凝剂的情况：

如器械在实际临床使用过程中不能使用抗凝剂，则进行试验时不能使用抗凝剂。

如器械在实际临床使用过程中可能会使用抗凝剂，考虑试验要在最差情况下进行，则进行试验时不能使用抗凝剂。

4.2.2 可使用抗凝剂的情况：

如器械在实际临床使用过程中必须使用抗凝剂，则进行试验时可以使用抗凝剂，且使用抗凝剂的剂量要与临床使用保持一致。使用方法也宜与临床使用保持一致，如一次给予、多次给予或静脉滴注等。

三、主要实验（或验证）的分析、综述报告、技术经济论证，预期的经济效果。

本次验证主要是将临床最常用的产品（导管和导丝），植入最常见的部位（颈静脉），验证试验方法的可行性。经验证发现颈静脉植入方法能很好地反应产品体内血栓形成情况。具体见验证工作总结报告。

四、采用国际标准和国外先进标准的程度，以及与国际、国外同类标准水平的对比情况，或与测试的国外样品、样机的有关数据对比情况。

本部分是犬体内血栓形成试验的具体试验方法，可作为 GB/T 16886.4 中医疗器械/材料血栓形成试验的补充。

五、与有关的现行法律、法规和强制性国家标准的关系。

本部分与有关的现行法律、法规和强制性国家标准无冲突和交叉。

六、重大分歧意见的处理经过和依据。

无。

七、行业标准作为强制性行业标准或推荐性行业标准的建议。

该标准为方法标准，供使用者选择参考，建议作为推荐性行业标准。

八、贯彻行业标准的要求和措施建议（包括组织措施、技术措施、过渡办法等内容）

本标准给出了体内测定医疗器械血栓形成的试验方法，适用于评价与血液相互作用的医疗器械潜在的血液相互作用。因为标准中规定的检测方法经国内多家机构验证，并可以开展该标准中试验，建议自发布之日后12个月开始实施。标准发布后，秘书处挂靠单位——山东中心将在标准实施日期前采用在网页上开辟该标准宣贯专栏、公布标准宣贯资料、召开标准宣贯会等形式对该标准的技术内容进行宣贯。

九、废止现行有关标准的建议。

无。

十、其他应予说明的事项。

无。

标准起草小组
2019年7月